

541 671

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 7 月 29 日 (29.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/062705 A1

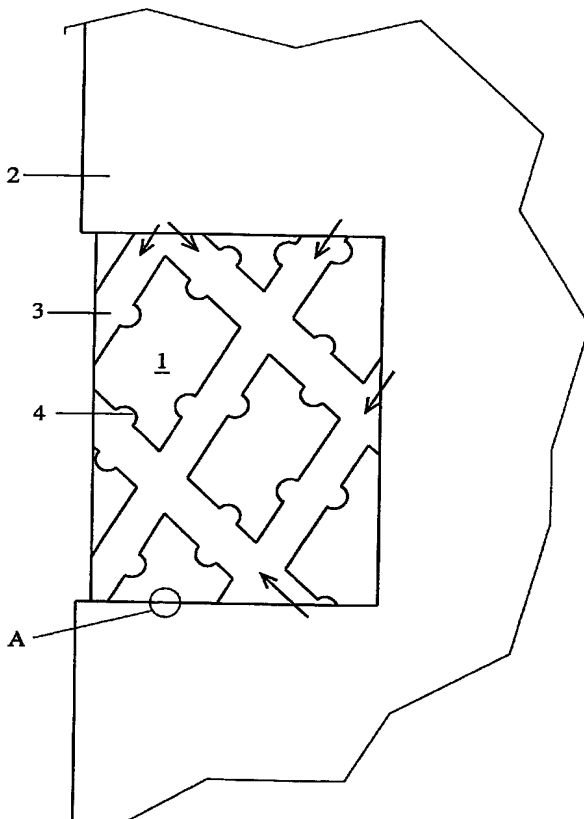
- (51) 国際特許分類: A61L 27/06, 27/56
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000042
- (22) 国際出願日: 2004 年 1 月 7 日 (07.01.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-004028 2003 年 1 月 10 日 (10.01.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 関西ティー・エル・オー株式会社 (KANSAI TECHNOLOGY LICENSING ORGANIZATION CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6008815 京都府京都市下京区中堂寺栗田町 1 番地 Kyoto (JP).

- (72) 発明者; および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 孝志 (NAKA-MURA, Takashi) [JP/JP]; 〒6150005 京都府京都市右京区西院春栄町 3 6 番地 1 3 Kyoto (JP). 小久保 正 (KOKUBO, Tadashi) [JP/JP]; 〒6170841 京都府長岡京市梅が丘 2 丁目 5 0 番地 Kyoto (JP). 松下 富春 (MAT-SUSHITA, Tomiharu) [JP/JP]; 〒6638107 兵庫県西宮市瓦林町 2 7 番 2 9 号 Hyogo (JP). 藤林 俊介 (FU-JIBAYASHI, Shunsuke) [JP/JP]; 〒5650862 大阪府吹田市津雲台 5 丁目 6 番 2 0 号 Osaka (JP). 金 鉉敏 (KIM, Hyun-Min) [KR/KR]; 京畿道城南市ブントン區クミ洞 1 0 4 ハヤンマウルトアンノビリティ 1 0 1 - 3 0 2 Kyunggi-Do (KR).
- (74) 代理人: 矢野 正行 (YANO, Masayuki); 〒6128450 京都府京都市伏見区竹田島羽殿町 9 番地 メモワールビル Kyoto (JP).

[続葉有]

(54) Title: ARTIFICIAL BONE CAPABLE OF INDUCING NATURAL BONE AND METHOD FOR PREPARATION THEREOF

(54) 発明の名称: 生体骨誘導性の人工骨とその製造方法



(57) Abstract: An artificial bone capable of inducing a natural bone, characterized in that it comprises a porous material which comprises a block of titanium or a titanium alloy, has holes (3) having a diameter of 100 to 3000 μ m and communicating with one another and holes (4) having a diameter of 50 μ m or less, and has a porosity of 30 to 80 %, and a coating film which comprises one or more of an amorphous titanium oxide phase, an amorphous alkali titanate phase, an anatase phase and a rutile phase oriented in a (101) face (an explanation is given in the specification as to the rutile phase) and is formed on at least a part of the surface of the above holes. The artificial bone combines a satisfactory high strength and good natural bone inducing property.

(57) 要約: チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 100~3000 μ m の連通した孔 3 と、直径 50 μ m 以下の穴 4 とを有し、空隙率が 30~80 % である多孔質体と、非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び (101) 面に配向したルチル相のうちから選ばれる 1 種以上からなり、その多孔質体における前記孔及び穴の表面の少なくとも一部に形成された被膜とを備えることを特徴とする人工骨である。高強度で骨誘導性を有する。

WO 2004/062705 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

- 1 -

明細書

生体骨誘導性の人工骨とその製造方法

技術分野

[0 0 0 1]

この発明は、チタンまたはチタン合金の一塊からなる人工骨に属し、特に生体骨誘導性の人工骨とその製造方法に関する。

背景技術

[0 0 0 2]

[特許文献 1] 特許第 2 7 7 5 5 2 3 号公報

[特許文献 2] 特開 2 0 0 2 - 1 0 2 3 3 0 号公報

[非特許文献 1] J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 58, 27 0-276 (2001)

チタン又はチタン合金（以下、単にチタン等という。）は、生体に対する毒性が少ないことから、人工骨材料として利用されている。従来、チタン等からなる人工骨材料としては、チタン等の表面に非晶質アルカリチタン酸塩からなる被膜を形成し、必要によりその上にアパタイトからなる第二被膜を形成したもの（特許文献 1）、チタン等の表面にアナターゼからなる被膜を形成し、必要によりその上にアパタイトからなる第二被膜を形成したもの（特許文献 2）が知られている。これらの人工骨材料は、いずれも生体骨との結合性に優れている。即ち、これらの人工骨材料を生体の骨欠損部に埋め込んだとき、人工骨材料の表面がそれと接触する周辺生体骨と強固に結合するのである。

一方、水酸アパタイトセラミックスなどからなる特定のセラミックス多孔質体は、本来骨の存在しない場所、例えば筋肉内においても新たな

骨を形成する骨誘導能を有することが知られている（非特許文献１）。

発明の開示

〔発明が解決しようとする課題〕

〔 0 0 0 3 〕

しかし、セラミックス多孔質体は、圧壊強度が 10 ～ 30 MPa 程度で、破壊靱性も 5 MPa \sqrt{m} 以下の脆い材料であるので、体内に埋め込んで負荷を与えると破損してしまう。従って、現実的には使用範囲が、負荷の働かないような部位に限定される。

それ故、この発明の課題は、荷重に耐え且つ骨誘導性の人工骨を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

〔 0 0 0 4 〕

その課題を解決するために、この発明の人工骨は、

チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 100 ～ 3000 μm 、好ましくは直径 200 ～ 500 μm の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径 50 μm 以下の穴とを有し、空隙率が 30 ～ 80 % である多孔質体と、

非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び（101）面に配向したルチル相のうちから選ばれる１種以上からなり、その多孔質体における前記孔及び穴の表面の少なくとも一部に形成された被膜とを備えることを特徴とする。

〔 0 0 0 5 〕

図 1 に模式的に示すように、この発明の人工骨 1 を生体組織 2 内に埋め込むと、体液及び細胞（以下、「体液等」という。）が矢印の如く孔 3 を通って人工骨 1 内に行き渡る。体液等は孔 3 を通過中に穴 4 に捕獲

- 3 -

される。上記非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び(101)面に配向したルチル相は、いずれも生体中でアパタイト形成能力を有する。従って、穴4に捕獲された体液等は穴4内または穴4の周辺に形成された被膜(図示省略)と反応し、被膜上に骨を形成する。この点、生体骨との接触部分でのみ骨を形成し、生体骨と結合していた従来のチタン等からなる人工骨と著しく相違する。即ち、従来の人工骨は、上記生体組織2が生体骨であって、埋め込み場所が骨欠損部であるとする、人工骨と生体組織2との接触部分(例えばA部)でのみ新たな骨を形成していたのに対して、この発明の人工骨1は、穴4内やその周辺のように生体組織2から離れた場所においても新たな骨を形成するのである。

[0006]

尚、図1は模式図であるために、孔3の直径が人工骨1の表面から内部に至るまで一様になっているが、必ずしも一様でなくとも100~3000 μm の範囲に属していればよい。むしろ現実的には一様でない。穴4の直径も同様に上記の範囲で様々である。

但し、孔の直径が100 μm に満たないと、体液等が通過しにくいし、3000 μm を超えると、新たに形成された骨で空孔が埋まるのにあまりに長い年月を要するので、100~3000 μm の範囲に限定した。また、穴の直径が50 μm を超えると体液等が捕獲されにくいので、50 μm 以下とした。

前記被膜を構成する相のうち、アパタイト形成能力は、アナターゼ相が高い。一方、アパタイトとチタンとの長期結合強度は非晶質アルカリチタン酸塩相が優れている。いずれにしても被膜は、0.1~10.0 μm の厚さを有すると好ましい。厚さが0.1 μm に満たないと、骨形成能力に乏しくなるし、10.0 μm もあれば骨形成能力を十分に有す

るからである。

[0 0 0 7]

この発明の人工骨を製造する一つの適切な方法は、

上記の多孔質体を、アルカリ性水溶液中に浸すことを特徴とする。

チタン等からなる多孔質体をアルカリ性水溶液に浸けると、孔に水溶液が浸入し、その表面及び穴の表面に主として非晶質アルカリチタン酸塩からなる被膜が形成される。これを非晶質酸化チタン相やアナターゼ相に変えるには、アルカリ水溶液に浸けた後、水に浸ける。するとチタン酸塩のアルカリ成分が水中のヒドロニウムイオンと交換され、酸化チタンの非晶質相又はアナターゼ相となる。この水としては、150℃以下、30～90℃の温水が好ましい。尚、温水に浸ける時間は、水温が低いほど長くする。

[0 0 0 8]

前記多孔質体は、被溶射体上にチタン粉末をプラズマ溶射することによって得ることができる。この場合、前記チタン粉末は、不定形の粒子の群からなり、その個々の粒子が多孔質であると好ましい。粒子間隙が上記の孔、粒子内の孔が上記の穴となるように制御することができるからである。更に、前記チタン粉末は、粒径20～30 μ mの細粉と粒径100～300 μ mの粗粉からなるとよい。それらの比率に応じて所望の空隙率の多孔質体得られるし、粒子間の結合を強めることができるからである。

また、前記多孔質体を前記アルカリ水溶液中に浸けた後あるいは更に続いて水に浸けた後に加熱すると、非晶質アルカリチタン酸塩相またはアナターゼ相の比率が増す。この加熱温度は、200～800℃が好ましい。200℃に満たないとアナターゼ相への結晶化が起こりにくいし、800℃を超えるとチタン等が相変化したり軟化が進んだりして機械的

強度が低下するからである。

[0 0 0 9]

この発明の人工骨を製造するもう一つの適切な方法は、

上記の多孔質体を、電解液中で陽極酸化する、好ましくは火花放電を生じる電圧で陽極酸化することを特徴とする。この場合、電解液が硫酸又は硫酸塩を含む水溶液であると好ましい。そのような電解液中で陽極酸化するとアナターゼ相と（１０１）面に配向したルチル相とが共存した被膜が形成される。そして、それら２つの相が共存した被膜は、特にアパタイト形成能力に優れるからである。尚、この明細書ではルチルに関しては、（１０１）面由来のピーク強度が（１１０）面由来のピーク強度の１／２を超えている場合を、（１０１）面に配向していると称する。

[発明の 効果]

[0 0 1 0]

以上のように、この発明の人工骨は、高強度及び骨誘導能を有するので、生体の随所で補強又は代替材料となりうる。

図面の簡単な説明

[0 0 1 1]

図１は、この発明の人工骨を生体組織に埋め込んだ状態を模式的に示す図である。図２は、実施例の人工骨に適用される多孔質体の孔径分布を示す図である。図３は、上記多孔質体の空隙率を示す図である。図４は、上記人工骨を生体組織に１２ヶ月間埋め込んだ後、染色試験をした状態を示す約１２０倍拡大写真である。

発明を実施するための最良の形態

[0 0 1 2]

- 予備実験例 -

15 × 10 × 1 mm³のチタン板を5 M濃度の水酸化ナトリウム水溶液に60℃で24時間浸け、続いて40℃の蒸留水に48時間浸けた後、600℃で1時間加熱した。得られた基板の表面を薄膜X線回折により調べたところ、多量に析出したアナターゼからなる皮膜が形成されていた。

- 実施例 -

粒径20～30 μmの不定形チタン細粉と粒径100～300 μmの不定形チタン粗粉とが1対3の割合で混ぜり合った混合粉末を準備した。混合粉末をチタン板の上にプラズマ溶射することにより、チタン板の上に厚み10 mm程度の多孔質体を形成した。この多孔質体を切り出して、研磨した。0.1 mm (100 μm) 研磨する毎に、研磨面に存在する孔の直径を測定した。測定結果を図2に示す。

図2に見られるように、多孔質体は、表面から深さ5 mmまでの範囲において直径300～500 μmの連通した多数の孔を有していた。これらの孔の面積の合計を観察面の全面積で除した値を空隙率とし、図3に示す。図3に見られるように、多孔質体の空隙率は、表面から深さ5 mmまでの範囲において30～60%であった。また、研磨面を100倍に拡大して観察したところ、孔が網目状に連続しているとともに、各粒子内に0.1～10 μm程度の穴が存在していた。

[0 0 1 3]

次に、研磨前の大きさ5 × 5 × 7 mmの上記多孔質体を60℃の5 M水酸化ナトリウム水溶液に24時間浸け、続いて40℃の蒸留水に48時間浸けた後、600℃で1時間加熱した。

得られた多孔質体を成熟したビーグル犬の背筋に埋め込み、12ヶ月

- 7 -

後に取りだした。これをトルイジンブルーにて染色し、光学顕微鏡にて観察したところ、図4に約120倍の拡大写真として示すように多孔質体の孔内表面にラメラを有する新たな骨が認められた。図4において黒色部分（チタンを示す「Ti」形状の白抜き文字部分を含む。）がチタン、濃い灰色部分が新生骨、薄い灰色部分が気泡もしくは軟組織である。走査電子顕微鏡観察及びエネルギー分散X線スペクトルによれば、新生骨がチタンの表面に直接結合しており、カルシウム及び燐を含むことが判った。病理学的な石灰化は認められなかった。

[0 0 1 4]

- 比較例 1 -

プラズマ溶射して得られた多孔質体を5×5×7mmの大きさに切り出し、そのままビーグル犬の背筋に埋め込んだ以外は、実施例と同様に処理した。その結果、新生骨の形成は認められなかった。

- 比較例 2 -

多孔質体に代えてチタンの繊維塊からなり、外径4mm、長さ11mm、空隙率40～60%、孔の直径50～450μmの円柱を用いた以外は、実施例と同様に処理した。その結果、新生骨の形成は認められなかった。

- 比較例 3 -

比較例2の円柱を水酸化ナトリウム水溶液にも蒸留水にも浸けることなく、そのままビーグル犬の背筋に埋め込んだ以外は、比較例2と同様に処理した。その結果、新生骨の形成は認められなかった。

請求の範囲

1. チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 $100 \sim 3000 \mu\text{m}$ の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径 $50 \mu\text{m}$ 以下の穴とを有し、空隙率が $30 \sim 80\%$ である多孔質体と、

非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び (101) 面に配向したルチル相のうちから選ばれる1種以上からなり、その多孔質体における前記孔及び穴の表面の少なくとも一部に形成された被膜とを備えることを特徴とする生体骨誘導性の人工骨。

2. 前記被膜が、 $0.1 \sim 10.0 \mu\text{m}$ の厚さを有する請求項1に記載の人工骨。

3. チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 $100 \sim 3000 \mu\text{m}$ の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径 $50 \mu\text{m}$ 以下の穴とを有し、空隙率が $30 \sim 80\%$ である多孔質体を、アルカリ性水溶液中に浸すことを特徴とする生体骨誘導性の人工骨の製造方法。

4. 前記多孔質体を、被溶射体上にチタン粉末をプラズマ溶射することによって得る請求項3に記載の方法。

5. 前記チタン粉末は、不定形の粒子の群からなり、その個々の粒子が多孔質である請求項4に記載の方法。

6. 前記チタン粉末は、 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ の細粉と $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の粗粉からなる請求項4又は5に記載の方法。

- 9 -

7. 前記多孔質体を前記アルカリ水溶液中に浸した後に加熱する請求項 3～6 のいずれかに記載の方法。

8. 前記加熱温度が 300～800℃である請求項 7 に記載の方法。

9. 前記アルカリ性水溶液中に浸した後、加熱する前に多孔質体を水に浸ける請求項 7 又は 8 に記載の方法。

10. チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 100～3000 μm の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径 50 μm 以下の穴とを有し、空隙率が 30～80%である多孔質体を、電解液中で陽極酸化することを特徴とする生体骨誘導性の人工骨の製造方法。

図 1

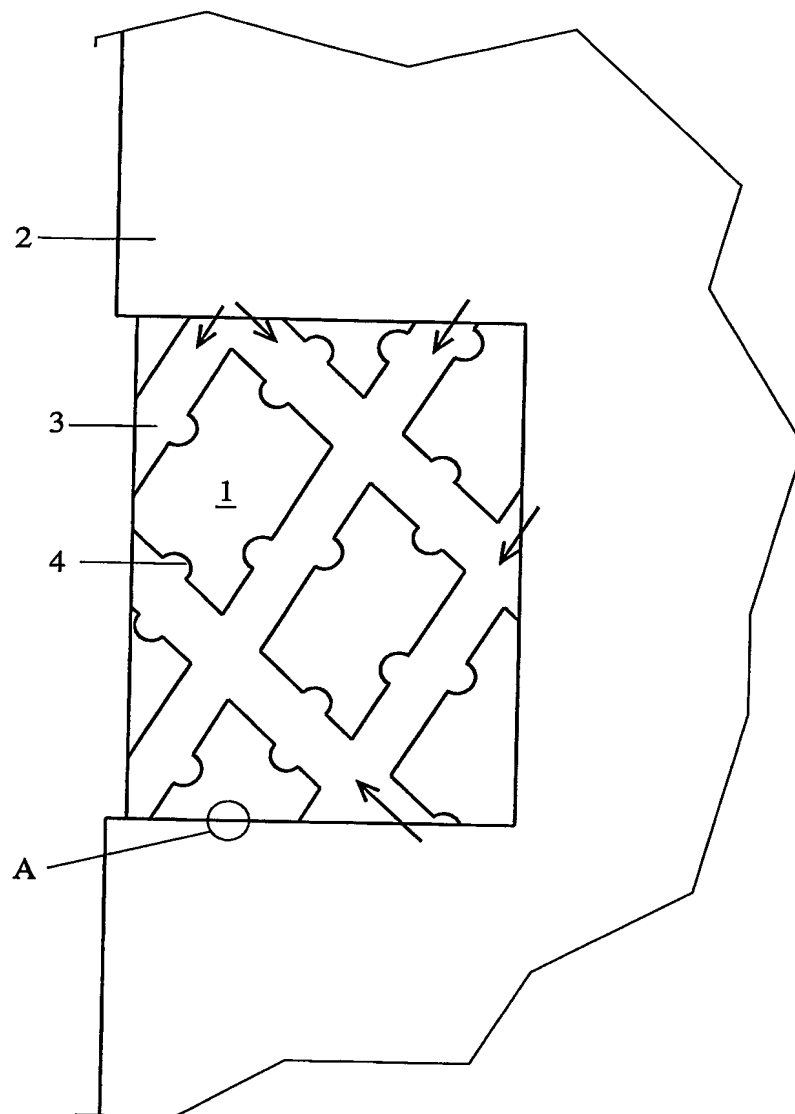


図 2

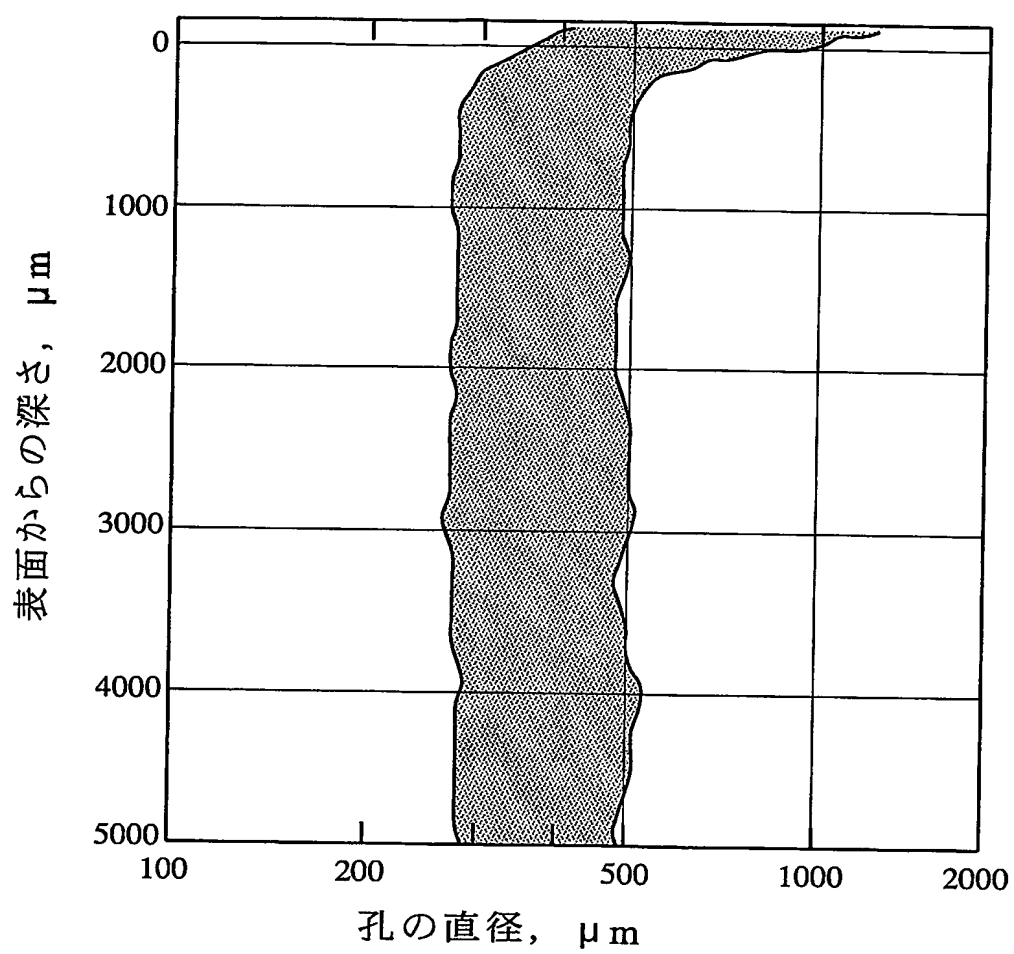


図 3

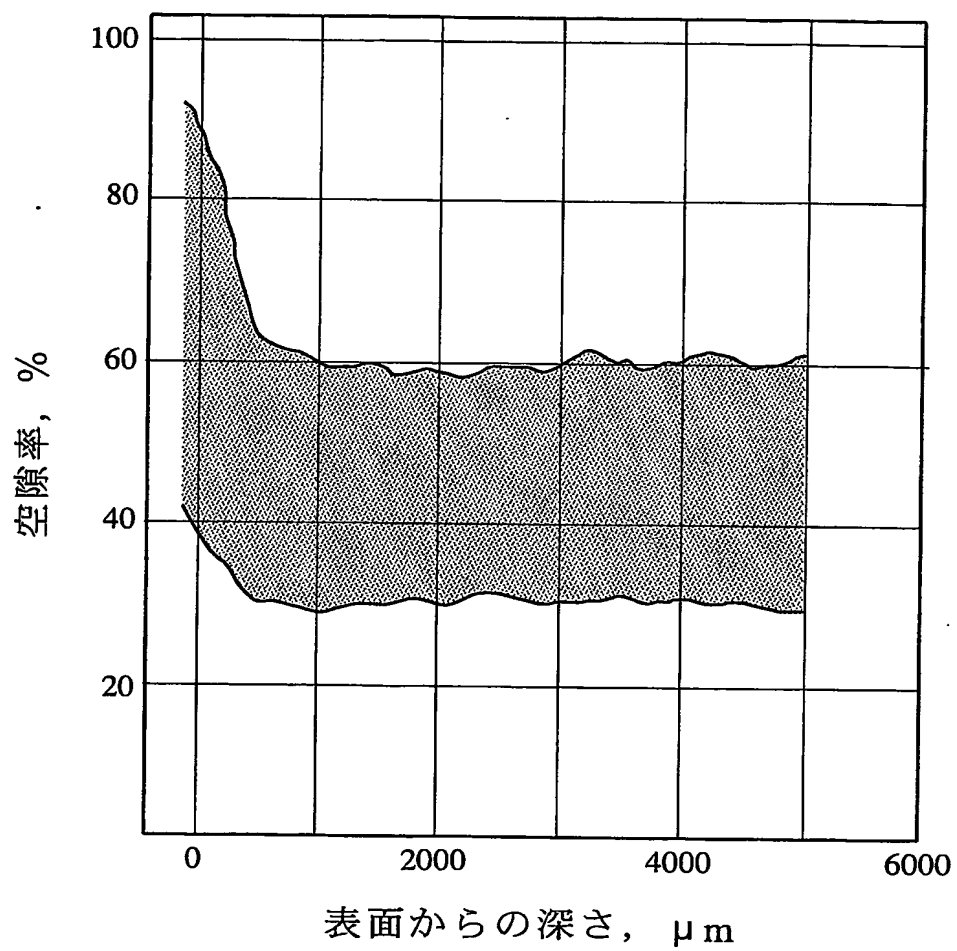
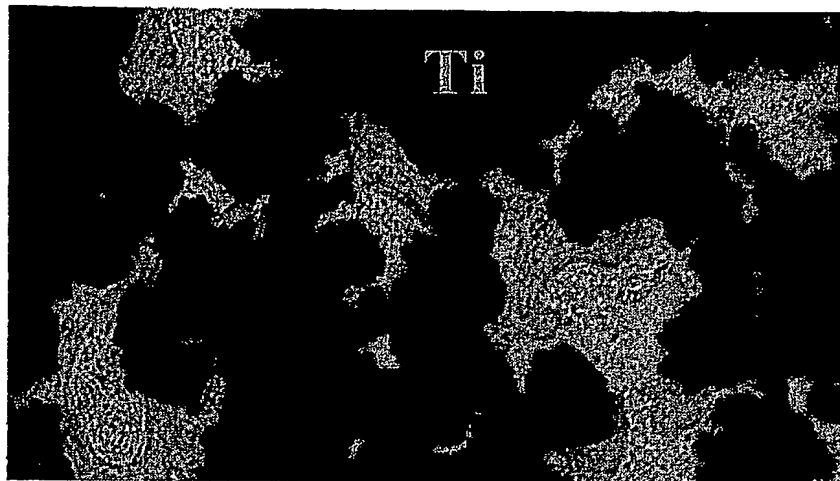


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61L27/06, 27/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61L27/06, 27/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE, CAPLUS, EMBASE, BIOSIS (STN), JSTPLUS (JST)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-210313 A (Kobe Steel, Ltd.), 02 August, 2000 (02.08.00), Full text (Family: none)	1-10
A	JP 5-131024 A (Sumitomo Light Metal Industries, Ltd.), 28 May, 1993 (28.05.93), Full text (Family: none)	1-10
A	JP 5-56990 A (Kobe Steel, Ltd.), 09 March, 1993 (09.03.93), Full text (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
10 March, 2004 (10.03.04)

Date of mailing of the international search report
23 March, 2004 (23.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000042

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Kim HM et al., 'Bioactive macroporous titanium surface layer on titanium substrate.', J.Biomed. Mater.Res., 05 December, 2000 (05.12.00); 52(3): 553-7	1-10
P,A	JP 2003-190272 A (Tadashi KOKUBO), 08 July, 2003 (08.07.03), Full text (Family: none)	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L27/06, 27/56

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L27/06, 27/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE CAPLUS EMBASE BIOSIS (STN) JSTPLUS (JST)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-210313 A (株式会社神戸製鋼所) 2000.08.02, 全文, (ファミリーなし)	1-10
A	JP 5-131024 A (住友軽金属工業株式会社) 1993.05.28, 全文, (ファミリーなし)	1-10
A	JP 5-56990 A (株式会社神戸製鋼所) 1993.03.09, 全文, (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.03.2004

国際調査報告の発送日

23.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Kim HM et al., 'Bioactive macroporous titanium surface layer on titanium substrate.', J Biomed Mater Res. 2000 Dec 5;52 (3):553-7.	1-10
P, A	JP 2003-190272 A (小久保 正) 2003.07.08, 全文, (ファミリーなし)	1-10